



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Manifestaciones otorrinolaringológicas  
relacionadas con el consumo de cocaína.  
Revisión sistemática.**

**Otorhinolaryngological manifestations related  
to cocaine abuse: a systematic review**

**Autor:** Beatriz Palmero Sánchez

**Director:** D. Carmelo Morales Angulo

**Santander, Mayo 2020**

# INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
GENERALIDADES	5
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
CONSECUENCIAS PARA LA SALUD GENERAL	6
CONSECUENCIAS PARA LA SALUD EN CABEZA Y CUELLO	7
OBJETIVO	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	9
LESIONES DESTRUCTIVAS DE LA LÍNEA MEDIA INDUCIDAS POR COCAÍNA	9
EXTENSIÓN DE LA NECROSIS FUERA DEL ÁREA NASOSINUSAL	15
NECROSIS INDUCIDA POR LEVAMISOL	17
CAVIDAD ORAL	19
INSUFICIENCIA VELOPALATINA	21
PÉRDIDA DE AUDICIÓN	22
ENFISEMA SUBCUTÁNEO	23
VÍA AÉREA SUPERIOR	24
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25
AGRADECIMIENTOS	44

## RESUMEN

### Introducción y objetivos

El consumo de cocaína se ha asociado a patología a múltiples niveles, pero ésta es especialmente relevante a nivel de cabeza y cuello, por ser la vía intranasal una de sus más frecuentes vías de consumo.

Este trabajo describe las principales manifestaciones clínicas del consumo de cocaína en el área otorrinolaringológica, y se analizan algunos de los diagnósticos diferenciales que se han de descartar.

### Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en MEDLINE vía PubMed con artículos publicados entre 1999 y 2019 con la palabra “cocaine” junto con diferentes términos de búsqueda, siguiendo los criterios PRISMA para la selección de artículos.

### Resultados

La búsqueda inicial redujo los artículos a 641, finalizando la selección en 73 artículos, a los cuales se añadieron otros 190 desde otras fuentes. Finalmente, 263 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática.

### Conclusiones

La necrosis de la línea media y la perforación septal son las manifestaciones más frecuentes descritas como debidas al abuso de cocaína. Sin embargo, esta sustancia puede originar otras muchas lesiones en cabeza y cuello, generalmente de difícil diagnóstico, sobre todo cuando el paciente niega el abuso de sustancias.

**Palabras clave:** cocaína, otorrinolaringología, CIMDL, levamisol, cabeza y cuello

## ABSTRACT

### Background and Objective

Cocaine abuse has been linked to pathology in multiple levels, but especially relevant are the ones located in the head and neck area, since one of the most used routes of administration is precisely through the nose (snorted).

This paper describes the main clinical manifestations of cocaine use in the otolaryngologic area, and analyses some of the differential diagnoses that must be ruled out.

## **Material and Methods**

A systematic review was conducted in MEDLINE via PubMed, with articles published between 1999 and 2019 using the word "cocaine" together with some other search terms, following the PRISMA criteria for the selection of articles.

## **Results**

The initial search reduced the articles to 641, from which 73 articles were selected based on their content. In addition to those, another 190 were added from different sources. Finally, 263 articles were included in this systematic review.

## **Conclusions**

Midline necrosis and septal perforation are the most common manifestations described as due to cocaine abuse. However, this substance can cause many other head and neck lesions, usually difficult to diagnose, especially when the patient denies substance abuse.

**Keywords:** cocaine, otolaryngology, CIMDL, levamisol, head and neck

# INTRODUCCIÓN

## GENERALIDADES

La cocaína es una sustancia obtenida de *Erythroxylum coca* [1, 2], planta autóctona del norte de América del Sur [3] utilizada desde hace miles de años por culturas andinas para reducir los síntomas asociados a vivir a gran altitud; [2, 4] y todavía es un hábito común entre algunas tribus indígenas del Amazonas central y América del sur [5]. El clorhidrato de cocaína fue aislado por primera vez de sus hojas en 1860, e introducida por primera vez en la medicina en 1884 por Koller como un anestésico local. [2, 4]

Durante su historia ha tenido múltiples usos en la rama de la medicina gracias a su capacidad de inhibir la permeabilidad del sodio durante la despolarización, bloqueando la transmisión de señales eléctricas. No fue hasta 1961 cuando se empezó a considerar su uso recreacional un crimen. [6]

Aunque actualmente la mayor parte de su consumo se realiza de forma ilegal, aún hoy tiene un pequeño número de aplicaciones médicas aceptadas, especialmente como anestésico local y antihemorrágico en la cirugía nasal, con la ventaja sobreañadida de ser un potente vasoconstrictor simultáneamente. [7]

La cocaína es un alcaloide cristalino [1, 2, 8] con un pH ácido, cercano a 4 [9-11]. Se encuentra en dos formas químicas, la sal de clorhidrato o polvo de cocaína, que se consume vía inhalada o inyectada, y los cristales de cocaína o cocaína base, conocida también como "Freebase" o "Crack" [2]. El nombre *crack* viene del sonido que producen los cristales al calentarse. [12]

La cocaína se absorbe a través de membranas mucosas; [26] de esta forma existen diferentes vías de administración: [2, 11, 13-16]

- Vía nasal inhalada: es la vía más frecuente de consumo; desde aquí pasa rápidamente a la sangre.
- Vía tópica: también frecuente, habitualmente se aplica sobre la mucosa gingival.
- Vía intravenosa: paso directo a la sangre. También es frecuente la inyección simultánea de cocaína y heroína en lo que se conoce como "*Speedballing*".
- Fumada: menos frecuente. Mediante esta vía la cocaína pasa a la sangre a la misma velocidad que si fuese inyectada, por lo que el efecto es casi inmediato. Es la forma de consumo de la cocaína Crack; habitualmente mediante una pipa de agua, pero también se puede fumar como un cigarro mezclando esta con tabaco o marihuana.
- Vía oral: ingerida, mezclada con cócteles. Forma menos frecuente de consumo.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La cocaína se considera la segunda droga recreativa más utilizada tanto en Europa como en Estados Unidos después del cannabis; y la primera dentro de las drogas estimulantes

entre los usuarios jóvenes, por delante de las anfetaminas o el éxtasis (también conocido como MDMA, del inglés 3,4-MethyleneDioxy MethAmphetamine), sobre todo en el sur y oeste europeo. [18]

Se estima que cerca del 5% de los adultos europeos (unos 17-18 millones de personas) han consumido cocaína por lo menos una vez a lo largo de su vida, y de ellos, entre los jóvenes adultos (entre 15 y 34 años) se estima que alrededor de un 2% (unos 2.6 millones) lo han hecho en el último año. [19-21]

Los países con mayor prevalencia de consumo son España (y dentro de esta, Barcelona), Países Bajos, Reino Unido, Irlanda, Dinamarca y Francia; aunque el consumo en Europa del este, donde clásicamente había sido menor, está aumentando. [18, 20]

El consumo entre hombres y mujeres varía enormemente entre un país y otro, llegando a ratios desde el 1:1 al 13:1. [19]

### CONSECUENCIAS PARA LA SALUD GENERAL

La cocaína actúa a través de la vía mesolímbica, relacionada con el mecanismo cerebral que media la recompensa, y tras un breve uso tiene un alto riesgo de causar dependencia. Atraviesa fácilmente la barrera hemato-encefálica e inhibe la recaptación de serotonina, norepinefrina y noradrenalina, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica, causando en conjunto una estimulación del sistema nervioso simpático [1, 2, 9, 14, 22-31].

El consumo de cocaína puede causar patología en múltiples órganos; siendo los más importantes los efectos a nivel cardiovascular (aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, arritmias, dolor torácico, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección aórtica, ruptura de aneurismas...) y los efectos a nivel neuropsiquiátrico (por una parte, comienza con euforia y sensación de bienestar, pero puede llevar a estados psicóticos, alucinaciones, paranoia y depresión; y por otra, produce agitación, mareos, cefalea, convulsiones, midriasis, hipertermia, ansiedad, insomnio, bruxismo...).[3, 13, 22, 23, 26, 32, 33]

También incluye otros síntomas como dolor abdominal, problemas pulmonares (hipoxemia, vasoconstricción pulmonar, hemoptisis, broncoespasmo, infiltrados alveolares difusos, etc.), síndrome gripal y eosinofilia entre otros [15, 34, 35], incluso muerte súbita. Esta última está probablemente infradiagnosticada, aunque rara vez se debe exclusivamente al consumo de cocaína, ya que es frecuente que aparezca en contexto de poli-intoxicación con otras drogas. Además, la cocaína es la sustancia más frecuentemente notificada en los episodios de urgencias relacionadas con el uso de drogas.

Por otra parte, es frecuente que la cocaína se encuentre mezclada con otras sustancias que pueden contribuir a la toxicidad, [19] de las cuales la más frecuente es el Levamisol, un antihelmíntico veterinario con agranulocitosis y vasculitis como principales efectos secundarios. [36-40].

## CONSECUENCIAS PARA LA SALUD EN CABEZA Y CUELLO

Entre los efectos más comunes del uso de cocaína están los producidos sobre el área otorrinolaringológica. Esto se debe a que su ruta de administración más habitual es la inhalación intranasal, provocando lesiones en toda esta región. Este daño a nivel local es sobre todo secundario al efecto vasoconstrictor de la cocaína, causando isquemia local y necrosis, [41-43] favorecida por el efecto anestésico de la cocaína [4, 26]

Así, puede aparecer daño en la nariz (desde obstrucción nasal, anosmia y epistaxis hasta perforación del tabique, destrucción de la pirámide nasal y deformación en silla de montar), en los senos paranasales (destrucción de las paredes, sinusitis y sobreinfección), en la cavidad oral (perforaciones palatinas, ageusia, enfermedad periodontal, patología dentaria, insuficiencia velopalatina y disfagia), avanzar hasta la cavidad orbitaria (diplopía, neuropatía, ceguera, celulitis, oclusión de la vena central de la retina...) e incluso afectar al cráneo (fístulas de líquido cefaloraquídeo, exposición ósea de la base del cráneo, absceso cerebral, inestabilidad atlantoaxial... ). [33, 43-46]

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio es describir conjuntamente las posibles manifestaciones que puede ocasionar el consumo de cocaína en el área otorrinolaringológica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos publicados entre enero de 1999 y diciembre de 2019 mediante la base de datos MEDLINE vía PubMed.

Para la búsqueda en PubMed se utilizó el término “cocaine AND” junto con alguno de los términos expuestos a continuación:

Head and neck, neck, otorhinolaryngology, nasal, nasal cavity, paranasal, sinus, sinusitis, cartilage, nose, snorting, intranasal, palate, oral cavity, midline, midfacial, pharynx, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, larynx, glottis, throat, hearing loss, ear, otitis, vertigo, tongue, mediastinum, orbit, ulcer.

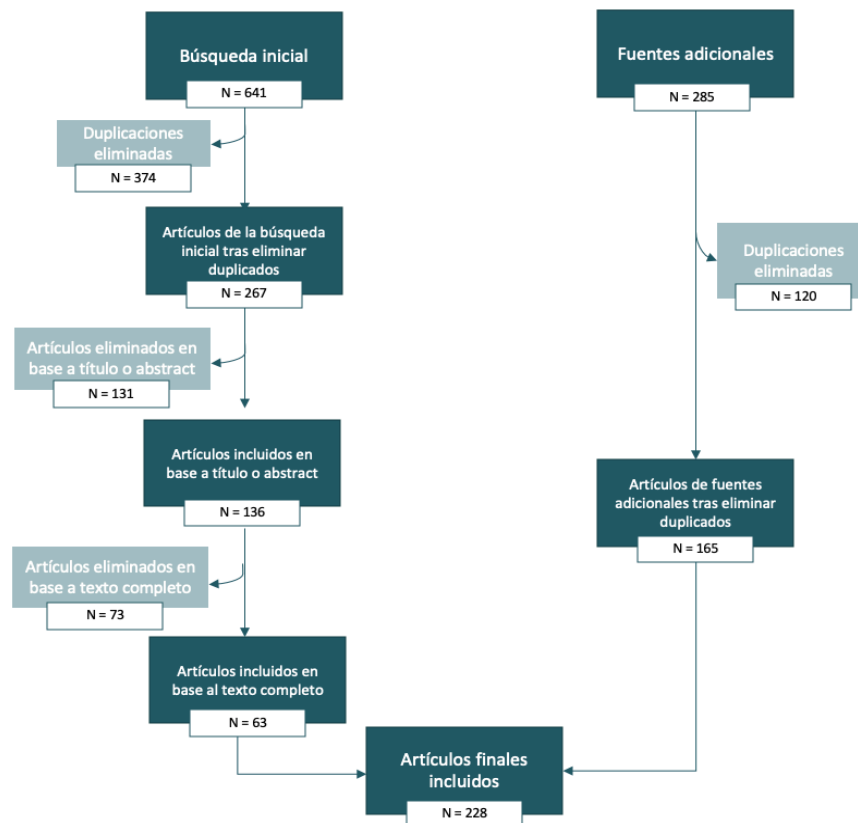
Se siguieron los criterios PRISMA para la selección de artículos.

## RESULTADOS

El proceso de búsqueda redujo los artículos a 641 títulos, cuyo abstract fue sometido a evaluación tras eliminar 374 trabajos duplicados.

Mediante la lectura de los abstracts, se eliminaron 131 artículos adicionales por no cumplir los criterios de inclusión o por no tener relación con el tema a tratar, y posteriormente se procedió a la lectura del artículo completo, finalizando la selección inicial en 73 artículos. Además, se incluyeron otros 164 artículos desde la bibliografía de los artículos originales.

Finalmente, 263 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática.





## DISCUSIÓN

### LESIONES DESTRUCTIVAS DE LA LÍNEA MEDIA INDUCIDAS POR COCAÍNA

El consumo de cocaína vía inhalada está asociado a una inflamación crónica de la mucosa nasosinusal que puede progresar lentamente hacia la destrucción de nariz, paladar y tejidos faríngeos y paranasales. Estas lesiones características se denominan lesiones destructivas de la línea media inducidas por cocaína (o *CIMDL*, del inglés *cocaine-induced midline destructive lesions*) (Fig. 1). [47]



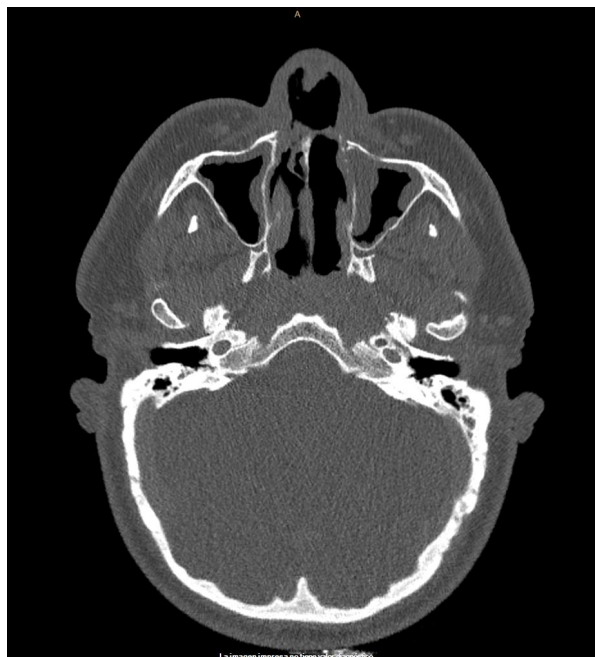
**Fig. 1. Destrucción línea media**

Cuando la inhalación de cocaína vía nasal es crónica y continuada, puede producir rinitis, obstrucción nasal crónica, epistaxis y dolor facial severo. En la exploración física se pueden observar lesiones necrotizantes ulcerativas, costras extensas e incluso perforaciones nasales (cuando sobrepasa la afectación mucosa y llega al pericondrio), que frecuentemente son indoloras y bien toleradas debido al efecto anestésico de la cocaína, pero que sin embargo producen rinolalia y regurgitación nasal. [1, 48]

Para poder hablar de CIMDL, se requiere la presencia de al menos dos de los siguientes signos: perforación del septo nasal (Fig. 2, 3), destrucción del muro lateral nasal y/o afectación o perforación del paladar duro. [1]



**Fig. 2. Perforación septal**



**Fig. 3. Perforación septal**

Esta destrucción habitualmente afecta al vómer, la placa perpendicular del etmoides, al proceso palatino del hueso maxilar, los huesos palatinos y al cornete nasal interior; si el daño es más extenso, también puede afectar a cornete medio, muros mediales de los senos maxilares, senos etmoidales y placa cribiforme. [1, 46, 49] Menos frecuentemente, puede afectar también a cornete superior, esfenoides e incluso a la órbita. [50]

Las mujeres, en general, son más susceptibles a la perforación completa del paladar y al desarrollo de un mayor componente inflamatorio en los tejidos conectivos, óseos y cartilaginosos que el hombre. [47]

Además, estas lesiones se pueden complicar con infecciones secundarias u osteonecrosis. [1, 50-52]

### Mecanismo

El mecanismo subyacente es multifactorial, ya que, a pesar de lo generalizado del consumo, estas lesiones se encuentran únicamente en unos pocos pacientes [53]

Este mecanismo está principalmente relacionado con el efecto vasoconstrictor de la cocaína, que produce isquemia local y necrosis tisular cuando es administrada de manera continuada en el tiempo. [28, 54] También juega un papel importante el traumatismo local directo debido a la impactación a gran velocidad de los cristales inhalados [28, 54]

Además, influyen las propiedades protrombóticas de la cocaína y de los aditivos que puedan estar presentes, y el propio efecto citotóxico directo de la cocaína, que induce apoptosis de las células de la mucosa nasal. [31, 54]

Por último, la infección secundaria de las lesiones puede aumentar aún más el daño local; [1, 55, 56] infecciones favorecidas por el hecho de que los individuos que consumen

cocaína están inmunológicamente deprimidos. [57, 58] *En un estudio realizado por Trimarchi et al, se documentó que hasta un 88% de los pacientes con CIMDL tenían cultivos positivos para Staphylococcus aureus.* [59]

Por otra parte, el descenso de la presión de oxígeno en el tejido intranasal puede facilitar el crecimiento de patógenos anaerobios [50, 57, 60].

Todo ello está favorecido por el efecto anestésico de la cocaína, lo que también hace que muchos pacientes empeoren la situación desprendiendo las costras formadas, causando un daño aun mayor a la mucosa [28, 61]

### Histología

En las muestras de anatomía patológica obtenidas de pacientes con CIMDL, en general se han observado lesiones inespecíficas, inflamación crónica y ulceraciones [15, 62], tejido granulomatoso con infiltrado inflamatorio mixto (neutrófilos, eosinófilos, células plasmocitarias), vasculitis (inconstante) [63, 64], microabscesos en la pared, cambios vasculares por microtrombosis y necrosis fibrinoide [64, 65], zonas infartadas, células plasmáticas perivasculares [63], venulitis [66], hiperplasia epitelial e infiltrado inflamatorio crónico de la capa basal de la membrana mucosa [63, 67]

### Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico final se basa en gran medida en la historia clínica y la documentación del consumo de cocaína o antecedentes del mismo, y la exclusión de otras posibles etiologías como pueden ser enfermedades vasculares, inflamatorias, tumores o infecciones. [5, 35, 43, 68-72]

La primera patología a descartar es lo que anteriormente se conocía como granuloma maligno de la línea media, e incluía la granulomatosis con poliangeitis y el linfoma de células NK/T. [70]

- **Vasculitis sistémica:** Granulomatosis con Poliangeitis o Granulomatosis de Wegener.

El diagnóstico diferencial entre CIMDL y trastornos oncológicos o infecciosos, así como de la sarcoidosis y algunos procesos linfoproliferativos es relativamente fácil gracias a las características histopatológicas y microbiológicas diferenciales de cada entidad; sin embargo, el diagnóstico diferencial con la GPA es más complicado. [59, 73, 74]

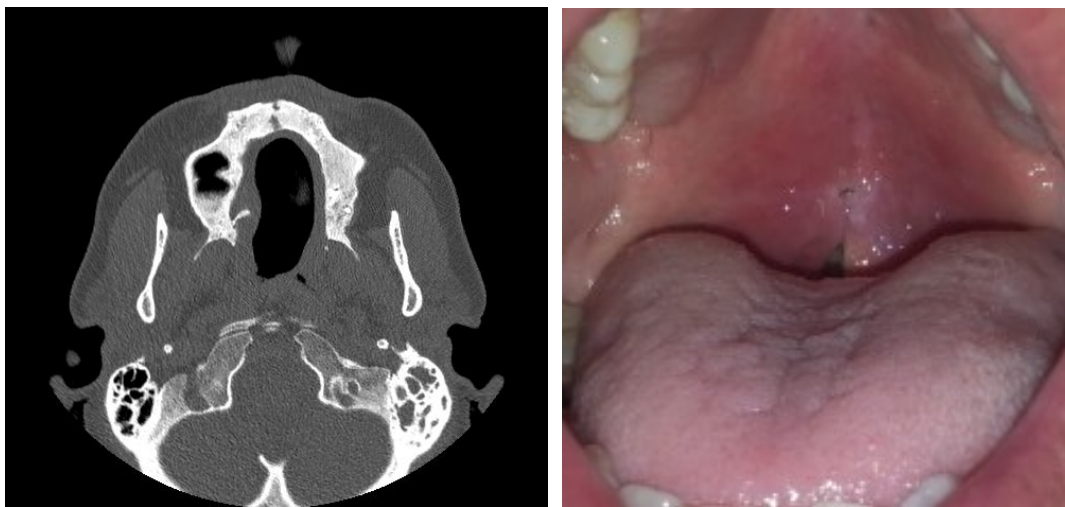
La granulomatosis con poliangeítis (GPA) o granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica caracterizada por la inflamación de los vasos sanguíneos de pequeño tamaño con lesiones granulomatosas necrosantes que afecta predominantemente a vías respiratorias (tanto superiores como inferiores) y a los riñones, [1, 52, 70] aunque la ausencia de afectación renal o pulmonar no excluye su diagnóstico. [75]

De hecho, la forma localizada es la más común, y a menudo la primera región afectada es la nasosinusal (60-90%). El primer signo suele ser sinusitis crónica unilateral con rinorrea, obstrucción nasal y epistaxis, con aparición de lesiones erosivas y costras, lo que hace que sea tan indistinguible de las lesiones secundarias al abuso de cocaína (especialmente si el paciente no admite el consumo de drogas) [1, 70]

Para diferenciar estas dos patologías por medio de las manifestaciones clínicas, lo primero es descartar afectación pulmonar o renal vasculítica, en principio propia de la granulomatosis con poliangeitis; pero aun si la afectación es localizada, existen ciertos rasgos distintivos de ambas patologías. [64]

En primer lugar, la destrucción local suele ser mucho más significativa en CIMDL que en la afectación nasal por la GPA; en esta, la afectación es más difusa y menos severa, ya que es un proceso inflamatorio diseminado, y suele tener síntomas inflamatorios generalizados (malestar, pérdida de peso, artralgias...). [66]

Por otra parte, la perforación palatina es muy poco frecuente en la GPA [1, 76], mientras que es característica de CIMDL [74, 77-80] (Fig. 4), con un valor predictivo positivo que en algunas series llega hasta el 88,9%. [81]



**Fig. 4. Perforación palatina**

La histología de ambas patologías puede ser muy similar, con infiltrado inflamatorio mixto, y cambios vasculares (microabscesos en la pared de las vénulas, vasculitis leucocitoclástica, perivenulitis, cambios microtrombóticos vasculares, necrosis fibrinoide...) [54, 66, 74, 82-84].

Sólo puede ser diagnóstica si se encuentran cambios extravasculares como son focos microscópicos de necrosis profunda, microabscesos y granulomas estromales con células gigantes, patognomónicos de la GPA, [59, 74, 78, 82, 83-87] que suelen hallarse en un 50% de los casos. [82, 83] En ausencia de estas lesiones la diferenciación histológica es imposible. [65]

Si el análisis histológico no es diagnóstico, el siguiente paso es la diferenciación serológica mediante la detección de Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (o ANCA). [54, 73, 86]

*Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, o ANCA, son grupo de autoanticuerpos contra antígenos en el citoplasma de los granulocitos neutrófilos que se detectan en gran número de trastornos autoinmunes. Se puede dividir en dos patrones principales según inmunofluorescencia: ANCA citoplásmico (c-ANCA) y ANCA perinuclear (p-ANCA).* [47]

Clásicamente, la aparición de estos anticuerpos ha sido diagnóstica para la GPA, pero estos anticuerpos se han observado también en pacientes con CIMDL, [59, 74, 88, 89] y no siempre son positivos en la GPA (sólo el 50% de los pacientes con afectación localizada presentan ANCA positivos, en comparación al 95% cuando la afectación es sistémica) . [76]

*Otra prueba utilizada es el ELISA (Ensayo Inmunosorbente directo ligado a enzimas), una técnica inmunoenzimática que ayuda a detectar la especificidad de los ANCA detectados (PR3 o MPO). El patrón c-ANCA actúa contra la proteinasa 3 (PR3) mientras que el patrón p-ANCA corresponde a la presencia de anticuerpos anti-MPO.* [90, 91].

En general, CIMDL presenta ANCA anti-PR3 con patrón p-ANCA, mientras que los anti-MPO habitualmente son negativos o presentan títulos más bajos; [92-96] mientras que en la GPA sucede lo contrario (suele presentar patrón c-ANCA). [97,98] Sin embargo, estos hallazgos no son patognomónicos, y la existencia de uno u otro no descarta ninguna patología.

Lo que sí se ha encontrado discriminativo es la positividad para antígenos p-ANCA con especificidad contra antígenos atípicos como la elastasa neutrófila humana (o HNE) en pacientes con CIMDL (siendo negativos en los casos de GPA), que además aparcan con bastante frecuencia (84%). [86]

Desafortunadamente, la detección de estos anticuerpos no está disponible en todos los centros, y en el caso de que los anticuerpos HNE sean negativos, la serología tampoco es discriminatoria. [73]

*Se postula que una de las razones por las que sólo unos pocos individuos desarrollen CIMDL dentro de todo el conjunto de pacientes que consumen cocaína sea precisamente la presencia de estos ANCA-HNE, que estimule la respuesta inflamatoria local y con ello, la necrosis.* [54]

- **Linfoma NK-T:** habitualmente comienza como como sinusitis unilateral inespecífica, con desarrollo de lesiones ulceradas, infiltrantes y necróticas nasosinusales, que puede avanzar hacia la destrucción del tabique, los senos paranasales, el paladar y las paredes de la órbita incluso en las primeras fases de la enfermedad (a diferencia de la GPA, donde la perforación palatina es rara y sólo aparece en etapas avanzadas). En este caso el diagnóstico se realiza mediante la clínica, la histología y los estudios inmunohistoquímicos [1, 67, 76, 99]

- **Sarcoidosis:** enfermedad sistémica crónica caracterizada por la formación de granulomas inflamatorios no caseificantes. En esta patología la afectación nasal no es frecuente, pero de aparecer se manifiesta como congestión, epistaxis, dolor, anosmia, nódulos y mucosa friable, lo que puede complicar el diagnóstico diferencial por su similitud con la presentación del CIMDL. Habitualmente la histología permite diferenciar esta entidad. [100]
- **Infecciones:** la sobreinfección de las lesiones es frecuente en estos pacientes, pero también puede darse el caso de que las lesiones presentadas hayan sido producidas directamente por algún organismo infeccioso, en lugar de ser secundarias al consumo. En estos casos, la clínica puede incluir obstrucción nasal, epistaxis, dolor, edema periorbital, signos de celulitis orbital, proptosis y disminución de la agudeza visual entre otros. No obstante, la histología y las pruebas de detección microbiológica suelen ser suficientes para hacer el diagnóstico diferencial. [47].

Entre los organismos a descartar están aquellos que despiertan una reacción granulomatosa en el organismo, como la sífilis terciaria [1, 101], la tuberculosis o la lepra [45]. También pueden ser lesiones producidas por la leishmaniasis [70] o por hongos como en la actinomicosis o la rinosinusitis fúngica invasiva aguda o mucormicosis (causada por especies pertenecientes a los géneros *Mucor*, *Rhizopus*, *Aspergillus*...). [45, 47, 72, 102, 103].

Es importante no confundir a esta última entidad con la rinosinusitis fúngica invasiva crónica (RSFIC), una enfermedad infecciosa infrecuente pero cada vez más documentada en estos pacientes.

A diferencia de la variante aguda de esta enfermedad, que habitualmente se da en pacientes inmunocomprometidos (especialmente en diabéticos mal controlados), la variante crónica se suele dar en individuos sanos. [113] Los organismos causantes de la RSFIC son hongos saprófitos como *Mucor*, *Rhizopus* y múltiples especies de *Aspergillus* (*flavus* y *fumigatus* son los causantes de la mayor parte de los casos) [114-116].

Otro posible mecanismo de infección es la contaminación de la cocaína inhalada por estos hongos [116].

La invasión fúngica tiene lugar, habitualmente, en el tracto respiratorio, pero sólo en ciertas circunstancias pueden invadir la mucosa nasosinusal y dar lugar a infección agresiva, angioinvasiva, con destrucción tisular. Estos hongos habitan preferentemente en tejido en descomposición, como es el caso de pacientes con lesiones necróticas secundarias al uso de cocaína por la vasoconstricción, lo que aumenta su susceptibilidad a la invasión. [113]

La enfermedad crónica puede dar lugar a complicaciones importantes como neuropatías orbitales, osteomielitis y abscesos intracraneales. [10, 44, 117]

- Otras enfermedades:

- **Policondritis recidivante:** enfermedad autoinmune caracterizada por lesiones inflamatorias recidivantes, que habitualmente afecta a estructuras cartilaginosas con lesiones potencialmente destructivas. Uno de los posibles inicios de la enfermedad es la condritis nasal, con color, rinorrea y/o epistaxis, con posterior evolución hacia la deformidad característica en silla de montar, tal y como puede ocurrir en CIMDL. [104]

Ningún hallazgo es patognomónico, pero para diferenciarla del CIMDL puede bastar con la clínica. Esta enfermedad puede presentar también clínica sistémica (afectación del estado general, fiebre y pérdida de peso, habitualmente ausentes en el CIMDL), afectación de otros cartílagos en el organismo (condritis del pabellón auricular, laríngea y traqueobronquial, de los cartílagos costales...) y otras manifestaciones (artritis, epiescleritis, y otras manifestaciones oculares, hipoacusia, afectación cardiovascular...). [104]

- **Rinoscleroma:** enfermedad granulomatosa crónica secundaria a la infección por *Klebsiella rhinoscleromatis*, que habitualmente afecta a la nariz pero también puede progresar al resto de la vía respiratoria. En este caso el cultivo de este microorganismo es diagnóstico, ya que no se encuentra en las secreciones nasales en condiciones normales [105]
- **Enfermedad relacionada con IgG4** (o IgG4-RD, del inglés *IgG4-related disease*): enfermedad sistémica crónica inflamatoria caracterizada por el desarrollo de tumoraciones, elevación de IgG4 en el suero e infiltrados de células plasmáticas IgG4+ en los tejidos afectados. [106-108]

Esta enfermedad puede afectar a las estructuras de la línea media tanto mediante la formación de una masa como con erosiones palatinas y nasales, razón por la cual puede precisar hacer un diagnóstico diferencial con CIMDL. No obstante, esta enfermedad puede ser correctamente diferenciada de la CIMDL gracias a características histológicas específicas como la *fibrosis estoriforme*, células plasmáticas IgG4 positivas y la flebitis obliterante. [109-111]

- **Esclerosis inflamatoria orbitaria idiopática o pseudotumor esclerosante orbitario:** es una rara enfermedad caracterizada por una inflamación crónica con fibrosis y efecto masa. Puede afectar a cualquier componente de las partes blandas de la órbita. [112]

## EXTENSIÓN DE LA NECROSIS FUERA DEL ÁREA NASOSINUSAL

Una vez establecida la lesión nasal, esta puede progresar hasta estructuras próximas.



## AFECTACIÓN DE LA ÓRBITA

- **Oftalmoplejía restrictiva**

El daño causado por el consumo crónico de cocaína además de dañar estructuras locales como el septo y las paredes nasales, puede progresar hasta afectar también a las celdas etmoidales [59, 61, 118], en cuyo caso puede llegar a la afectación ocular. Se han notificado casos de diplopía debida al atrapamiento muscular [119]. Además, la pérdida de barreras entre cavidad oral, nasal y orbitaria aumenta significativamente el riesgo de infección orbitaria [68] e incluso intracraneal. [120]

Otro factor que podría contribuir a la diplopía es la asociación del consumo de cocaína con miastenia gravis, para lo cual es útil la determinación de autoanticuerpos. [121]

- **Pneumocèle orbitario a tensión:**

La dehiscencia de la lámina papirácea puede ser una variante anatómica normal, pero se ha visto que es mucho más prevalente en individuos que consumen cocaína vía inhalada. [122]

Se cree que el mecanismo radica en la generación de altas presiones, tras lo cual el aire cruza la lámina dehisciente y ejerce un efecto valvular unidireccional, atrapando el aire en la órbita. Esto puede continuar generando tensión sobre el contenido orbitario causando proptosis y compresión del nervio óptico. [123]

- **Neuritis óptica**

Otra posible causa de afectación ocular es la neuritis óptica. [119] En varones jóvenes, la causa más frecuente de neuritis óptica es idiopática (con afectación desmielinizante retrobulbar sin papilitis); sin embargo, en aquellos con antecedentes de consumo de cocaína es necesario descartar a ésta como la causante. [124]

El mecanismo por el cual se produce todavía no se ha esclarecido; el más obvio y frecuente es la extensión directa de una infección sinusal, con inflamación del nervio óptico. Esta puede ser a través de la dehiscencia de los senos paranasales posteriores, o la compresión por osteomielitis en las paredes, la aparición de un absceso subperióstico (que representan entre el 10% y el 14% de las complicaciones del seno orbital), un mucocèle o un mucopiocele. [11, 70, 125, 126]

Otra posible causa de neuropatía óptica en pacientes que consumen cocaína es la vasoconstricción de la arteria oftálmica o de sus ramas, [127] o compresión por la reacción inflamatoria [119, 128] producida en el avance de la CIMDL [119], que puede llegar a simular una neoplasia [119, 128]



## AFECTACIÓN INTRACRANEAL

La progresión de la enfermedad puede hacer que ésta avance hasta afectar, además de a los senos paranasales, a otras estructuras óseas como el clivus [47] aumentando enormemente el riesgo de infección intracraneal y llegando incluso a ser letal. [43]

- **Absceso cerebral**

Se han documentado varios casos de absceso cerebral secundario a la inhalación de cocaína, [8] con muy mal pronóstico. La vía de inoculación principal es la extensión directa a partir de áreas de osteítis, frecuentes en pacientes con CIMDL avanzada (desde la placa cribiforme y el seno frontal). [10, 120, 129]

- **Fístula de líquido cefalorraquídeo**

También ha sido descrita la existencia de fístulas de líquido cefalorraquídeo [130].

## OTRAS MANIFESTACIONES

- **Sospecha de angiosarcoma**

Se han documentado lesiones vasculares reactivas localizadas en el septo nasal que simulan un angiosarcoma en pacientes con abuso crónico de cocaína. [131]

- **Inestabilidad atlantoaxial**

La inestabilidad atlantoaxial puede aparecer también como consecuencia del consumo crónico de cocaína. [65]

- **Tumor fibroso solitario:**

El tumor fibroso solitario (SFT) es un tumor de células mesenquimales, más frecuente en la pleura [132-134], pero que se pueden dar en prácticamente cualquier parte del cuerpo, incluso en aquellas sin relación con superficies serosas. Los tumores fibrosos solitarios que afectan a la cavidad nasal son extremadamente raros y sólo se han descrito unos pocos casos de presentación conjunta en individuos que consumen cocaína. [122, 135-137].

- **Tumor inflamatorio de Pott:**

El tumor inflamatorio de Pott consiste en un absceso subperióstico del hueso frontal, asociado a osteomielitis del mismo hueso que en raras ocasiones se ha descrito secundario al consumo de cocaína. [138]

## NECROSIS INDUCIDA POR LEVAMISOL

El levamisol es un antihelmíntico veterinario [36-40, 97] que en el pasado se ha utilizado en humanos para tratar varias condiciones autoinmunes dadas sus propiedades inmunomoduladoras [13, 139], en raras ocasiones para tratar el síndrome nefrótico en niños [140, 141] y como quimioterápico en el tratamiento del carcinoma colorrectal [97]

En la actualidad, el levamisol se utiliza frecuentemente como aditivo a la cocaína, [38] práctica que ha aumentado significativamente en los últimos años, llegando a estar presente en casi el 70% de la cocaína incautada en Estados Unidos. [140, 142-144] Existen varias teorías por las cuales se adultera la cocaína con levamisol; la principal es su capacidad para potenciar los efectos psicotrópicos de la cocaína [143].

Dentro de los posibles efectos tóxicos que el levamisol puede inducir en el organismo, se encuentra en primer lugar la agranulocitosis (notificada por primera vez en 1978 en un paciente con AR, [39, 139, 145] razón por la cual fue retirado del mercado en USA) , [36, 37] la vasculitis de pequeño vaso (más frecuente en mujeres), [40] que favorece la trombosis y conduce a necrosis tisular, [146] la neutropenia (en posible relación con un efecto depresor de la médula ósea) [141] y la aparición de púrpura retiniforme [37, 38, 40, 92, 147, 148]

Esta última, supone el efecto visible más frecuente, [149] y puede evolucionar hasta la necrosis cutánea. Sin embargo, a pesar de lo generalizado de su uso, el número de casos documentados de lesiones cutáneas necróticas asociadas al consumo de cocaína es relativamente bajo. [38]

La vasculitis cutánea relacionada con la cocaína adulterada con levamisol (o LAC, del inglés *levamisol adulterated cocaine*) es un diagnóstico de exclusión que debe ser considerado en pacientes con antecedentes de consumo de cocaína y púrpura palpable o flictenas con afectación del pabellón auricular [141], artralgias, neutropenia y ANCAS a títulos altos con anticuerpos antimieloperoxidasa negativos. [96]

La razón por la cual el estudio de la vasculitis inducida por levamisol atañe en parte al área específica de la otorrinolaringología es que ésta habitualmente involucra la nariz, los lóbulos de las orejas y la región malar [150], lo que frecuentemente termina en las consultas de otorrinolaringología, [97] aunque actualmente se desconoce por qué hay una predilección por la afectación del oído y la nariz en la toxicidad del levamisol. [38, 151].

Dentro de la histología de estas lesiones, lo más frecuente es que aparezca una vasculopatía protrombótica con microtrombos de fibrina, [97] con o sin vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso asociada; [92, 147] siendo la aparición de una vasculitis leucocitoclástica aislada la manifestación menos frecuente. [38, 40, 96, 151, 152]

*Una revisión más amplia de Poon et al reveló una frecuencia similar de trombosis microvascular en casos de sospecha de levamisol tóxico: las biopsias mostraron únicamente patología trombótica en 14 de 22 casos (64%), características trombológicas y vasculíticas en 7 de 22 casos (32%), y únicamente vasculitis en tan sólo 1 caso (4%).* [96]

El tratamiento de las lesiones cutáneas inducidas por el consumo de cocaína adulterada con levamisol va a depender de la gravedad del cuadro. El cese del consumo de cocaína para así evitar la exposición al levamisol es fundamental para la resolución de las lesiones; ya que en muchas ocasiones el cuadro cede únicamente con estas medidas [36-38, 93] y reaparece o se exacerba tras un nuevo consumo. [93]

Los corticosteroides sistémicos pueden ser de utilidad, y de hecho se utilizan frecuentemente [147], pero también aumentan el riesgo de infecciones secundarias, por lo que se recomienda que solo sean utilizados en casos más graves. [93]

El desbridamiento quirúrgico puede ser necesario en casos más severos [36, 148]. pudiendo ser necesario un enfoque inicial como el utilizado en quemaduras de espesor completo, en las que además del desbridamiento puede requerirse un injerto de piel. [37, 148].

## CAVIDAD ORAL

El consumo de cocaína, tanto por vía nasal como por otras vías, puede provocar múltiples afecciones en la cavidad oral. [153-155]

*Un estudio realizado por la Escuela de Odontología de la Universidad Federal de Bahía documentó una prevalencia de patología oral 25% en los pacientes adictos a la cocaína frente al 9,9% de los controles que no consumían. Entre las lesiones más frecuentes se encontraban la úlcera traumática (7,5%), la queilitis actínica (7,5%) y las fístulas asociadas a raíz dentaria retenida (secuestro óseo, 5%).* [156]

Entre las posibles lesiones se incluyen:

### + Lesiones en la mucosa: [157]

El principal mecanismo de las lesiones en la mucosa oral es el efecto vasoconstrictor de la cocaína; tal y como ocurre en la perforación nasal cuando el consumo es vía inhalada, [167] junto con un daño químico directo por el efecto cáustico de la misma sobre la mucosa (muchas de las lesiones tienen un aspecto similar a las quemaduras producidas por fármacos: lesión blanquecina con descamación epitelial laminar) [162]

- Edema en pacientes que mascaban hoja de coca con frecuencia, sin úlceras ni lesiones necróticas, pero con cambios epiteliales con células esponjosas vacuolizadas en el estrato germinativo y espinoso en la histología, sin cambios displásicos. [8].
- Úlceras dolorosas. [159]
- Queilitis actínica. [156]
- Lesiones palatinas, tanto por la progresión de la necrosis y perforación septal por el consumo de cocaína vía inhalada, como en relación con las altas temperaturas a las que se expone la mucosa al fumar *crack*. [154, 160]

El consumo de *crack* puede provocar múltiples lesiones; muchas de ellas producidas por el contacto directo del humo y del cristal caliente de la pipa con la mucosa oral causando eritema, quemaduras, ampollas, úlceras, lesiones exofíticas.... [17, 160-162]

También aparecen lesiones debidas a la rotura del cristal de la pipa, como llagas y cortes en los labios.

Todas estas lesiones se consideran un importante factor de riesgo para la transmisión de enfermedades de transmisión sexual durante el sexo oral [163, 164].

+ **Lesiones en las encías:**

- Inflamación, retracción y laceración gingival debido a un cepillado dentario excesivamente vigoroso durante los picos de efecto de la droga. [154, 165]
- Lesiones eritematosas o úlceras al aplicar la cocaína directamente sobre la mucosa. [157]
- Lesiones blancas atípicas sobre la encía vestibular debido a la aplicación directa de cocaína. [17]
- Episodios de dolor agudo. [157]
- Además, estos pacientes tienen tasas más altas de caries, periodontitis, lesiones gingivales e infección oral por *Candida* [3, 17, 165-168] en relación a la hiposalivación [169, 170] y la negligencia general.

- + En cuanto a la **patología del aparato masticatorio**, el consumo de cocaína favorece la erosión dentaria debido al bruxismo severo, con dolor en la articulación temporomandibular y en los músculos masticatorios. [3, 13, 154, 165, 171]

También existe erosión directa de la dentina y el esmalte [16, 17] y en el caso del Crack, de las restauraciones dentales de oro. [168] Además, el consumo de cocaína inmediatamente antes o después de la extracción dental puede provocar una hemorragia excesiva. [171]

- + **Síndrome de Stevens-Johnson** asociado a cocaína vía nasal. [172]
- + Desnutrición y pérdida de peso, debidas al efecto anorexígeno de la cocaína, que puede repercutir a nivel de la cavidad oral con la presencia de glosodinia, queilitis angular y una mayor incidencia de infección por *Candida*. [154, 165]
- + **Pénfigo:** Es una rara enfermedad autoinmune que afecta a piel y mucosas produciendo rotura de las uniones intercelulares (acantolisis) provocando ampollas (Fig. 5). [173]



**Fig. 5. Pénfigo**

La principal causa de pénfigo son los fármacos (los más frecuentes los iECAs o la penicilamina), pero también factores químicos o físicos, aunque con menor frecuencia. [174-177]

La relación entre el consumo de drogas como la cocaína y el desarrollo de pénfigo no está claramente establecida, pero esta parece jugar un papel importante en muchos pacientes.

- La variante clínica más frecuente es el **pénfigo vulgar**, y es también la más asociada al uso de cocaína intranasal. [178, 179]
- Otra rara variante de pénfigo que puede ser inducida por el consumo de cocaína es el **pénfigo vegetante**, que comprende el 1-2% de todos los casos de pénfigo. [180]

El tratamiento se fundamenta en el cese del consumo de cocaína (se ha asociado recidivas de las lesiones con recaídas en el consumo) y la inmunosupresión mediante Prednisona a dosis altas y Micofenolato de Mofetilo; en general, con regresión en un periodo variable (de días a meses) y ausencia de nuevas lesiones si se mantiene el cese del consumo. [172, 179, 181].

#### INSUFICIENCIA VELOPALATINA

Cuando el daño producido por el consumo de cocaína vía intranasal afecta a la musculatura velofaríngea, puede dar lugar a una insuficiencia velopalatina. Esta consiste en un defecto de cierre entre buco y nasofaringe, a cargo del esfínter conformado por el músculo constrictor superior de la faringe y el paladar blando. [182-187]

Dada la incidencia de consumo de cocaína y la escasez de casos descritos en la literatura, es probable que la incidencia de esta patología esté infraestimada. [182]

La clínica habitual incluye insuficiencia nasal (con regurgitación nasal de comida y bebida), rinolalia (especialmente marcada a la hora de pronunciar consonantes cerradas) y mala inteligibilidad del habla como síntomas cardinales [49, 188-192], pero también se ha asociado a anosmia, boca seca, dificultad para sonarse la nariz, para conciliar el sueño, ronquidos e incluso estenosis naso-faríngea. Estas manifestaciones tienen importantes repercusiones sociales (dificultad para conseguir trabajo, evitar comer en público...). [182, 193]

Para el diagnóstico, además de la clínica es útil realizar un examen oral para ver si el paladar se retrae y si se observa la úvula. La nasofaringoscopia es diagnóstica, y permite evaluar la movilidad anormal de las estructuras. [182]

En cuanto al tratamiento lo más importante es el abandono del hábito de consumo; después, se puede dividir entre un manejo conservador o quirúrgico (que a su vez incluye prótesis para cubrir defectos como perforaciones para el alivio sintomático, y colgajos tanto libres como locales, pero de nuevo es importante el cese del consumo por las posibles complicaciones de la cirugía asociada a la vasoconstricción causada por la cocaína). [189, 191, 194]

## PÉRDIDA DE AUDICIÓN

El mecanismo mediante el cual el consumo de cocaína produce pérdida de audición [195-197] todavía está por esclarecer, pero se han propuesto diferentes teorías: [195]

- Anoxia coclear secundaria a la vasoconstricción producida por la cocaína [198]. En esta situación la zona más sensible a la hipo-oxigenación es la espira basal coclear, con lo que se afectarían las frecuencias más altas [197]; sin embargo, no es este siempre el caso, y lo más frecuente es encontrar un umbral auditivo plano (es decir, una disfunción coclear similar a lo largo de toda la cóclea). [196, 199, 200]
- Este patrón audiométrico correspondería más a una alteración de la homeostasis coclear como podría ser la disfunción de canales iónicos celulares de potasio. Se ha documentado que la cocaína bloquea rápidamente estos canales, presentes en las células ciliadas del oído interno y responsables de mantener el potencial de membrana en reposo y así contribuir a la excitabilidad celular (al igual que hace en los miocitos) [195, 196, 201-205].
- Otra posible causa son los microembolismos, ya que las arterias cocleares son finales (sin colaterales); sin embargo, parece improbable que se produzca una embolia bilateral limitada a la cóclea sin otra clínica neurológica [195, 196, 199]. Además, esta patología no es exclusiva del consumo vía intravenosa, si no que también ocurre cuando el consumo es vía nasal.
- También se han descrito casos de pérdida súbita de audición unilateral debido a hemorragia intralaberíntica tras el consumo vía nasal de cocaína [197, 200]
- Además se han propuesto hipótesis alternativas como toxicidad coclear directa, daño nervioso, reducción de los potenciales de acción generados (debido al efecto anestésico local) [206] e incluso se ha postulado que sea debido a una reacción autoinmune, aunque hasta el momento esto no se ha relacionado con el consumo de cocaína (aunque la cocaína sí se ha relacionado con otras manifestaciones de este tipo). [199, 207, 208]
- Por último, no se puede excluir que el causante de la pérdida de audición sea, en realidad, alguna de las sustancias adicionadas a la cocaína. [196]

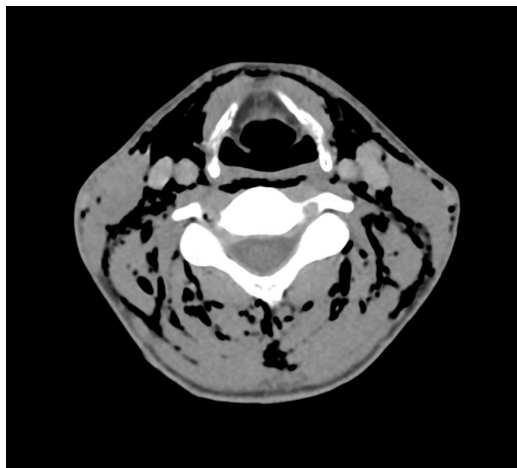
Se ha descrito pérdida bilateral de audición tras *speedballing*; [199, 211, 212] no obstante, se ha demostrado que la heroína también puede inducir déficit auditivo [199, 209] y puede actuar como un factor de confusión [210].

Por otra parte, la exposición prenatal a la cocaína se ha asociado a déficit de audición y a anomalías en el procesamiento central de la audición, que en ocasiones pueden resolverse con el desarrollo, pero manteniendo el riesgo de retraso del lenguaje y cognitivo. [212]

El motivo por el cual ocurre esta pérdida de audición tampoco está completamente dilucidado; se atribuye a vasoconstricción, hemorragia, desnutrición o una combinación de estas afecciones. [213]

## ENFISEMA SUBCUTÁNEO

El enfisema subcutáneo (y otras alteraciones asociadas) pueden ser una complicación, aunque infrecuente, del consumo de cocaína (Fig. 6). Se han descrito varios casos en la literatura [214-225]



**Fig. 6.** *Enfisema subcutáneo*

El mecanismo fisiopatológico exacto todavía se desconoce, pero se cree que está en relación con el barotrauma producido con la inhalación de cocaína. Este se produce tras la inhalación profunda y la maniobra de Valsalva que realizan los pacientes con el fin de aumentar el efecto de la sustancia; [214, 226-229] lo que aumenta la presión en el alveolo y el gradiente broncovascular, pudiendo provocar una ruptura alveolar marginal (mediante lo que se conoce como *efecto Macklin*), bronquial o incluso a nivel traqueal. [230, 231]

El aumento de la presión intraalveolar causa la ruptura de los alveolos distendidos al intersticio pulmonar. Desde allí, y a través de los planos vasculares (que proporcionan una menor resistencia a su paso), el aire puede llegar hasta el mediastino (produciendo el pneumomediastino) y posteriormente, avanzar a lo largo de la fascia cervical profunda y provocar el enfisema subcutáneo [217, 232-240]

Por otra parte, puede que el efecto citotóxico directo de la cocaína también juegue un papel en la ruptura de los alveolos debilitando la pared alveolar [234, 241-243]

Por lo general, el enfisema subcutáneo y el pneumomediastino tienen un curso benigno y autolimitado que solo requiere observación y manejo conservador [228, 236-238, 244]

Sin embargo, cuando ocurre es importante descartar por una parte patologías asociadas, como son el compromiso respiratorio (que de producirse, puede requerir drenaje quirúrgico del aire acumulado), [237] la presencia de pneumotórax, de pneumopericardio, de ruptura traqueobronquial [15] o de perforación esofágica [245] que pueden asociarse al enfisema subcutáneo; y por otra, descartar otras patologías que puedan causar este cuadro, sin asociarse al consumo de cocaína (como la perforación de alguna víscera hueca). [236, 244]

## VÍA AÉREA SUPERIOR

El consumo de cocaína puede llevar al desarrollo de otras patologías, menos conocidas, a lo largo de la vía aérea superior. Muchas de estas están influenciadas por el contacto de la mucosa con el humo a gran temperatura que se produce al fumar Crack [246, 247].

Este tipo de lesiones son mucho más frecuentes en la región supraglótica (supraglotitis térmica) [248] debido al mecanismo de cierre de la glotis, desencadenado tras estímulos irritativos como el calor (por lo que en la zona infraglótica el daño es únicamente producido por mecanismos químicos, mientras que en la región supraglótica también actúan mecanismos físicos) [246, 248]

Estas lesiones están favorecidas por el efecto anestésico de la cocaína al entrar en contacto con la mucosa del paciente, aumentando el riesgo de quemaduras. [248-252].

Las lesiones en la faringe abarcan desde las erosiones superficiales hasta extensas quemaduras necrotizantes. La clínica más habitual en este tipo de lesiones incluye afonía, disnea, estridor, odinofagia y disfagia, por afectación de laringe y faringe. [249, 250, 253, 254]. También es frecuente el desarrollo de pólipos o hiperplasia en la mucosa respiratoria tras este tipo de quemaduras. [252, 255, 256]

Las quemaduras pueden afectar a la úvula [257-259], base de la lengua, epiglotis e incluso a los senos piriformes. La complicación más temida en estos casos es el compromiso de la vía aérea debido a la inflamación y al edema [257-261], que puede amenazar la vida del paciente. [262]

Esta complicación puede aparecer como una inflamación aguda de la mucosa de la vía aérea superior, pudiendo llegar a precisar traqueostomía. [254]

Otra posible manifestación faríngea del consumo de cocaína es la aparición de quistes saculares, raras anomalías de laringe que se pueden clasificar en internas o externas (aunque pueden aparecer simultáneamente). [263]

La formación de estas masas quísticas en relación al consumo de cocaína parece tener relación con el aumento de presión, secundario a accesos de tos tras inhalaciones vigorosas (por el efecto irritativo de la sustancia sobre la mucosa). [252, 255]

El diagnóstico se puede complementar con pruebas de imagen como TC o RMN. [263]

## CONCLUSIONES

El consumo de cocaína puede acarrear graves consecuencias para la salud. La perforación septal y otras lesiones de la línea media son las más frecuentes y conocidas; sin embargo, son muchas y muy variadas las manifestaciones que el consumo de cocaína puede ocasionar en el área otorrinolaringológica, y muchas de ellas pueden ser confundidas con otras patologías o acarrear graves consecuencias si no son tratadas con prontitud, por lo que es necesario mantener un alto índice de sospecha, incluso aún cuando el paciente niega el consumo de sustancias ilícitas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco GF, Madeo MC, Martínez M, Vázquez ME. Case for diagnosis. Palate perforation due to cocaine use. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):877–878.
2. Marí A, Arranz C, Gimeno X, et al. Nasal cocaine abuse and centofacial destructive process: report of three cases including treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(4):435–439.
3. Lee CY, Mohammadi H, and Dixon RA. Medical and dental implications of cocaine abuse. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991; 49:290-3.
4. Goodger NM, Wang J, Pogrel MA. Palatal and nasal necrosis resulting from cocaine misuse. *Br Dent J*. 2005;198(6):333–334.
5. Trimarchi M, Bussi M, Sinico RA, Meroni P, Specks U. Cocaine-induced midline destructive lesions — An autoimmune disease? *Autoimmun Rev*. 2013;12(4):496–500.
6. Rlezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascare N, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Side Effects of Cocaine Abuse: Multiorgan Toxicity and Pathological Consequences. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;19, 5624-5646
7. Dwyer C, Sowerby L, Rotenberg B. Is Cocaine a Safe Topical Agent for Use During Endoscopic Sinus Surgery? *The Laryngoscope*. 2016;126, 1721-1723.
8. Villa PD. Midfacial complications of prolonged cocaine snorting. *J Can Dent Assoc*. 1999;65(4):218–223.
9. Estroff TW, Gold MS. Medical and psychiatric complications of cocaine abuse with possible points of pharmacologic treatment. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1985; 5:61-76.
10. Rao AN. Brain abscess: a complication of cocaine inhalation. *NY State J Med* 1988; 548-50.
11. Newman NM, DiLoreto DA, Ho JT, Klein JC, Birnbaum NS. Bilateral optic neuropathy and osteolytic sinusitis. Complications of cocaine abuse. *JAMA*. 1988; 259:72-4.
12. Gontijo B, Bittencourt FV, Lourenço LFS. Skin manifestations of illicit drug use. *An Bras Dermatol*. 2006;81:307-17.
13. Goldstein FJ. Toxicity of cocaine. *Compendium*, 1990; 11:710, 712, 714-6.
14. Isaacs SO, Martin P, and Willoughby JH. "Crack" (an extra potent form of cocaine) abuse: a problem of the eighties. *Oral Surg Oral Med Oral Patho*. 1987; 63:12-6.
15. Schweitzer V. Osteolytic sinusitis and pneumomediastinum: deceptive otolaryngologic complications of cocaine abuse. *Laryngoscope*. 1986; 96:206-10.

16. Kapila YL, Kashani H. Cocaine-associated rapid gingival and dental erosion: a case report. *J periodontol* 1997; 68: 485-8.
17. Parry J, Porter S, Scully C, Flint S, Parry MG. Mucosal lesions due to oral cocaine use. *Br Dent J.* 1996; 180:462-4.
18. Gonzalez-Mariño I, Baz-Lomba JA, Alygizakis NA, Andres-Costa MJ, Bade R, Barron LP & et. al. Spatio-temporal assessment of illicit drug use at large scale: evidence from 7 years of international wastewater monitoring. *Addiction.* 2019 [Corrección publicada en *Addiction.* 2020 May;115(5):994-996]. *Addiction.* 2020;115(1):109-120.
19. *European Drug Report 2019: Trends and Developments.* *Addiction*; 2019. Luxembourg
20. *Recent changes in Europe's cocaine market. Results from an EMCDDA trendspotter study.* *Addiction*;2018. Lisbon.
21. Trimarchi M, Bussi M, Sinico RA, Meroni P, Specks U. Cocaine-induced midline destructive lesions - an autoimmune disease? [corrección publicada en *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14(2):181]. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):496-500.
22. Pallasch TJ, McCarthy FM, Jastak JT. Cocaine and sudden cardiac death. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47:1188-91.
23. Das G. Cardiovascular effects of cocaine abuse. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993; 31:521-8.
24. Isner JM, Estes NA 3d, Thompson PD, Castanzo-Nordin MR, Subramanian R, Miller G, and others. Acute cardiac events temporal y related to cocaine abuse. *N Engl J Med.* 1986; 315:1438-43.
25. Woolverton WL, Johnson KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 193-200
26. Silvestre FJ, Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre-Rangil J. Cocaine-related oronasal communication and hard palate destruction. *J Investig Clin Dent.* 2012;3(2):157–160
27. Blaise G, Vanhootehem O, De La Brassinne M. Perforation de la cloison nasale dans un contexte d'inhalation de cocaïne. *Rev Med Liege.* 2005;60(11):845–8.
28. Sastry RC, Lee D, Har-El G. Palate perforation from cocaine abuse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:565-6.
29. Mattson-Gates G, Jabs AD, Hugo NE. Perforation of the hard palate associated with cocaine abuse. *Ann Plast Surg* 1991;26: 446–8.
30. Fleming JA, Byck R, Barash PG. Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. *Anesthesiology.* 1990;73:518–31.

31. Myon L, Delforge A, Raoul G, Ferri J. Nécrose palatine par consommation de cocaïne [Palatal necrosis due to cocaine abuse]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2010;111(1):32–35.
32. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med*. 1986;315:1495-500.
33. Schwarz RH, Estroff T, Fairbanks DNF, Hoffman NG. Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:63-4.
34. Sordo L, Indave B, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo M. Cocaine use and risk of stroke: A systematic review. *Drugs and alcohol Dependence*. 2014;142,1–13
35. Mc Donald TJ, De Reimee RA, Kern EB, Harrison EG Jr. Nasal manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 1974;84:2101-12.
36. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(6):581-586.
37. Freyer CW, Peters M. Palpable purpura complicated by streptococcal toxic shock syndrome resulting in limb necrosis and amputation: a case of levamisole and cocaine coingestion. *Pharmacotherapy*. 2012;32(2):17-23.
38. Mouzakis J, Somboonwit C, Lakshmi S, et al. Levamisole induced necrosis of the skin and neutropenia following intranasal cocaine use: a newly recognized syndrome. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(10):1204–1207
39. Ullrich K, Koval R, Koval E, Bapoje S, Hirsh JM: Five consecutive cases of a cutaneous vasculopathy in users of levamisole-adulterated cocaine. *J Clin Rheumatol*. 2011, 17(4):193–196
40. Gross RL, Brucker J, Bahce-Altuntas A, Abadi MA, Lipoff J, Kotlyar D, Barland P, Putterman C: A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. *Clin Rheumatol*. 2011;30(10):1385–1392
41. Gandara-Rey JM, Diniz-Freitas M, Gándara-Vila P, Blanco-Carrión A, García-García A. Lesions of the oral mucosa in cocaine users who apply the drug topically. *Med Oral*. 2002; 7: 103–7.
42. Smith JC, Kacker A, Anand VK. Midline nasal and hard palate destruction in cocaine abusers and cocaine's role in rhinologic practice. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 172–7.
43. Agusti-Mejias A, Messeguer F, García R, Sánchez JL, Alegre V. Sinusitis destructiva masiva secundaria a consumo inhalado de cocaína [Massive destructive sinusitis following cocaine inhalation]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(9):414.

44. Kurloff DB, Kimmelman CP. Osteocartilaginous necrosis of the sinonasal tract following cocaine abuse. *Laryngoscope*. 1989;99:918-24.
45. Sittel C, Eckel HE. Nasal cocaine abuse presenting as a central facial destructive granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:446-7.
46. Messinger E. Narcotic septal perforations due to drug addiction. *J Am Med Assoc*. 1962; 179: 964.
47. Molteni M, Saibene AM, Luciano K, Maccari A. Snorting the clivus away: an extreme case of cocaine-induced midline destructive lesion. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:1-5.
48. Tartaro G, Rauso R, Bux A, et al. An unusual oronasal fistula induced by prolonged cocaine snort. Case report and literature review. *Minerva Stomatol*. 2008;57:203–10.
49. Deutsch HL, Millard DR. A new cocaine abuse complex. Involvement of nose, septum, palate, and pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:235–237
50. Rubin K. The manifestation of cocaine-induced midline destructive lesion in bone tissue and its identification in human skeletal remains. *Forensic Sci Int*. 2013; 231(1-3):408e1-408e11
51. Colletti G, Allevi F, Valassina D, et al. Repair of cocaine-related oronasal fistula with forearm radial free flap. *J Craniofac Surg*. 2013;24:1734–8.
52. Padilla-Rosas M, Jimenez-Santos CI, García-González CL, et al. Palatine perforation induced by cocaine. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:239–42.
53. Substance Abuse and Mental Health Services Administration: National Household Survey on Drug Abuse. SAMHSA, Office of Applied Studies, 1998.
54. Bianchi FA, Gerbino G, Tosco P, Tanteri G, Gatti G, Ramieri G. Progressive midfacial bone erosion and necrosis: case report and differential diagnosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(8):1698–1703.
55. Bonner Osorio CB, Castillo López IY. Lesión destructiva de la línea media inducida por cocaína. Comunicación de un caso. *An Oral Mex*. 2009; 54: 32-5
56. Plaza G, Espinoza A, Ferrando J, Pinedo F. Granulomatosis de Wegener y lesiones destructivas de la línea media facial por cocaína: diagnostico diferencial. *Med Clin*. 2009; 133: 237-8.
57. Talbott JF, Gorti GK, Koch RJ. Midfacial osteomyelitis in a chronic cocaine abuser: a case report. *Ear Nose Throat J* 2001;80: 738–43.

58. Vilela RJ, Langford C, McCullagh L, Kass ES. Cocaine-induced oronasal fistulas with external nasal erosion but without palate involvement. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 562–3
59. Trimarchi M, Nicolai P, Lombardi D, Facchetti F, Morassi ML, Maroldi R, et al: Sinonasal osteocartilaginous necrosis in cocaine abusers: experience in 25 patients. *Am J Rhinol* 17:33–43, 2003.
60. Noskin GA, Kalish SB. Pott's puffy tumor: A complication of intranasal cocaine abuse. *Rev Infect Dis.* 1991;13:606-8.
61. Silvestre FJ, Perez-Herbera A, Puente-Sandoval A, Bagán JV: Hard palate perforation in cocaine abusers: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2010; 14:621–628
62. Armstrong M Jr, Shikani AH. Nasal septal necrosis mimicking Wegener's granulomatosis in a cocaine abuser. *Ear Nose Throat J.* 1996; 75:623-6
63. Gertner E, Hamlar D. Necrotizing granulomatous vasculitis associated with cocaine use. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1795–7.
64. Bacciu A, Ghirelli M, Ingegnoli A, Bozzetti F. Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions Associated With Erosion of the Eustachian Tube. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(9):846–848.
65. Brembilla C, Lanterna LA, Risso A, et al. Craniovertebral junction instability as an extension of cocaine-induced midline destructive lesions: case report. *J Neurosurg Spine.* 2015;23(2):159–165.
66. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: Clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(6):391–404.
67. Seyer BA, Grist W, Muller S. Aggressive destructive midfacial lesion from cocaine abuse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(4):465–470.
68. Lascaratos G, McHugh J, McCarthy K, Bunting H. Advanced cocaine-related necrotising sinusitis presenting with restrictive ophthalmoplegia. *Orbit.* 2016; 35 (3): 164–166.
69. Gaulard P, Henni T, Marolleau JP, Haioun C, Henni Z, Voisin MC, et al. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatous granulomatosis: evidence for a monoclonal T-cell lymphoma proliferative disorder. *Cancer.* 1988;62:705-10.
70. Contreras Molina P, Flores Carmona E, Muñoz Palza CA, Tenor Serrano RL. Complicaciones nasales y orbitarias secundarias al abuso de cocaína inhalada [Orbital and nasal complications secondary to inhaled cocaine abuse]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(3):233–236.

71. Tsokos M, Fauci AS, Costa J. Idiopathic midline destructive disease (IMDD): a subgroup of patients with the “midline granuloma” syndrome. *Am J Clin Pathol* 1982;77:162-8.
72. Rodrigo JP, Suarez C, Rinaldo A, Devaney KO, Carbone A, Barnes L, et al. Idiopathic midline destructive disease: fact or fiction. *Oral Oncol.* 2005;41(4): 340-348.
73. Trimarchi M, Bondi S, Della Torre E, Terreni MR, Bussi M. Palate perforation differentiates cocaine-induced midline destructive lesions from granulomatosis with polyangiitis. La perforazione del palato differenzia le lesioni destruenti della linea mediana indotte da cocaina dalla granulomatosi con poliangioite. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(4):281–285.
74. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al: Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:391–404.
75. Colletti G, Autelitano L, Chiapasco M, Biglioli F, Giovanditto F, Mandalà M, et al. Comprehensive Surgical Management of Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(7):1395.e1-1395.e10.
76. Mañós M, Cisa E, Cruellas F, Suárez C. Complicaciones de la sinusitis. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, editores. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2.ª edición. Buenos Aires: Panamericana; 2006. 765-783.*
77. Di Comite G, Bonavida G, Bozzolo E, et al. Wegener’s granulomatosis: an analysis of 50 patients. *Reumatismo.* 2005;57:187-92.
78. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:488-98.
79. Loke YK, Tan MH. An unusual case of Wegener’s granulomatosis. *Med J Malaysia* 1998;53:107-9.
80. Matsumura T, Sato-Matsumura KC, Ota M, et al. Two cases of pyoderma gangrenosum complicated with nasal septal perforation. *Br J Dermatol* 1999;141:1133-5
81. Trimarchi M, Nicolai P, Lombardi D, Facchetti F, Morassi LM, Maroldi R, et al: Sinonasal osteocartilaginous necrosis in cocaine abusers: experience in 25 patients. *Am J Rhinol.* 2003;17(1): 33-43.
82. Colby TV, Tazelaar H, Specks U, et al. Nasal biopsy in Wegener’s granulomatosis. *Hum Pathol.* 1991;22:101-4.
83. Del Buono EA, Flint A. Diagnostic usefulness of nasal biopsy in Wegener’s granulomatosis. *Hum Pathol.* 1991;22:107-10.

84. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:555-64.
85. Wilk A. Delineation of a standard procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA. *APMIS*. 2001;97:12-3.
86. Wiesner O, Russel KA, Lee AS, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2954-65.
87. Morassi ML, Trimarchi M, Nicolai P, Gregorini G, Maroldi R, Specks U, et al. Cocaine, ANCA, and Wegener's granulomatosis. *Pathologica*. 2001; 93(5): 581-583.
88. Mounteney J, Griffiths P, Sedefov R, et al. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015. *Addiction* 2016;111:34-48.
89. Shannon M: Clinical toxicity of cocaine adulterants. *Ann Emerg Med*. 1988, 17(11):1243-1247.
90. Savige J, Dimech W, Fritzler M, et al., International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin pathol* 2003;120:312-18.
91. Bradwell AR, Stokes RP. Advanced Atlas of autoantibody patterns. Birmingham: The Binding Site 1999.
92. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2799-2805.
93. Arora NP, Jain T, Bhanot R, Natesan SK. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: an extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addict Sci Clin Pract* 2012; 7:19
94. Carlson AQ, Tuot DS, Jen KY, Butcher B, Graf J, Sam R, et al. Pauci-immune glomerulonephritis in individuals with disease associated with levamisole-adulterated cocaine: a series of 4 cases. *Medicine*. 2014; 93:290-297
95. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced glomerular disease:immune-mediated injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1300-1310.

96. Poon SH, Baliog CR Jr, Sams RN, Robinson-Bostom L, Telang GH, Reginato AM. Syndrome of cocaine- levamisole-induced cutaneous vasculitis and immune-mediated leukopenia. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41:434-444
97. Formeister EJ, Falcone MT, Mair EA. Facial cutaneous necrosis associated with suspected levamisole toxicity from tainted cocaine abuse. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(1):30–34.
98. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1521-1537.
99. Westreich RW, Lawson W. Midline necrotizing nasal lesions: analysis of 18 cases emphasizing radiological and serological findings with algorithms for diagnosis and management. *Am J Rhinol.* 2004;18(4):209–219.
100. McCaffrey TV, McDonald TJ. Sarcoidosis of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope.* 1983;93(10):1281–1284
101. Bains MK, Hosseini-Ardehali M. Palatal perforations: past and present. Two case reports and a literature review. *Br Dent J.* 2005;199(5):267–269
102. Rodríguez VM, Bravo EGA, Prado CH, et al. Actinomicosis cervicofacial. *Otorrinolaringología.* 2011;56(1):43-46.
103. Penna M, Barahona L, Ruz P, Valdés C. Rinosinusitis fúngica invasiva aguda: Actualización en pacientes adultos y pediátricos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* 2019;79 (3).
104. Quenard MI, García-Carrasco M, Ramos-Casals M. Policondritis Recidivante. *Med integr.* 2001; 38(1): 25-29.
105. Navazo Eguía AI, García Vicario F. Rinoscleroma [Rhinoscleroma]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61(2):160–162.
106. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366:539–51
107. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol.* 2015;181:191–206
108. Mataix B, López-Navarrete E, López-Domínguez M, Angeles R. Esclerosis inflamatoria orbitaria y síndrome de fibrosis multifocal [Sclerotic inflammation of the orbit and multifocal fibrosclerosis syndrome]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83(4):263–266.
109. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. IgG4-related midline destructive lesion. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1434-6.



110. Lanzillotta M, Campochiaro C, Trimarchi M, et al. Deconstructing IgG4-related disease involvement of midline structures: comparison to common mimickers. *Mod Rheumatol*. 2016;13:1-8.
111. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92
112. Sorribas Bustelo M, Campos-García S. *Oftalmologia*. 2010; 34: 491 – 494.
113. Pekala KR, Clavenna MJ, Shockley R, Weiss VL, Turner JH. Chronic invasive fungal sinusitis associated with intranasal drug use. *Laryngoscope*. 2015;125(12):2656–2659.
114. Stringer SP, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North Am*. 2000; 33:375–387.
115. Deshazo RD. Syndromes of invasive fungal sinusitis. *Med. Mycol*. 2009; 47(Suppl 1):S309–314
116. Azulay-Abulafia L, Sousa MA, Pussanti A, Coimbra DD, Vega H, Bernardes Filho F. Invasive aspergillosis in a user of inhaled cocaine: rhinosinusitis with bone and cartilage destruction. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(4):533–536.
117. Goldberg RA, et al. Orbital inflammation and optic neuropathies associated with chronic sinusitis of intranasal cocaine abuse. Possible role of contiguous inflammation. *Arch. Ophthalmol*. 1989; 107:831–835.
118. Neugebauer P, Fricke J, Neugebauer A, Kirsch A, Rüssmann W. Sinuorbital complications after intranasal cocaine abuse. *Strabismus* 2004; 12: 205–209.
119. Shen CC, Silver AL, O'Donnell TJ, Fleming JC, Karcioğlu ZA. Optic neuropathy caused by naso-orbital mass in chronic intranasal cocaine abuse. *J Neuroophthalmol*. 2009;29(1):50-53.
120. Sousa O, Rowley S. Otorhinolaryngologic symptoms caused by the intranasal abuse of cocaine. Report of a case. *Revista Médica de Panamá* 1994; 19: 55–60. Cited in: Villa PD. Midfacial complications of prolonged cocaine snorting. *J Can Dent Assoc* 1999; 65: 218–223.
121. Valmaggia C, Gottlob IM. Cocaine abuse, generalized myasthenia, complete external ophthalmoplegia, and pseudotonic pupil. *Strabismus*. 2001; 9(1): 9–12.
122. Stringfellow HF, Khan IA, Sissons MCJ. Solitary fibrous tumor arising in the nasal cavity: report of a case. *J Laryngol Otol*. 1996;110:468–470.
123. Ayala C, Watkins L, Deschler DG. Tension orbital pneumocele secondary to nasal obstruction from cocaine abuse: a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(6):572–574.

124. Miller NR, Newman NJ. Optic Neuritis. En: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Vol. 1. 5<sup>th</sup> edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 146-162.
125. Teed RW. Meningitis from the sphenoid sinus. *Arch Otolaryngol*. 1938;28:589-619.
126. Dale BA, Mackenzie IJ. The complications of sphenoid sinusitis. *J Laryngol Otol*. 1983;97:661-70.
127. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi M. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol*. 1993;11:507-13
128. Siemerink MJ, Freling NJM, Saeed P. Chronic orbital inflammatory disease and optic neuropathy associated with long-term intranasal cocaine abuse: 2 cases and literature review. *Orbit*. 2017;36(5):350-355.
129. Brown E, Prager J, Lee HY, Ramsey RG. CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159:137-47.
130. Sawicka EH, Trosser A. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea after cocaine sniffing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 286:1476-7.
131. Alameda F, Fontane J, Corominas JM, Lloreta J, Serrano S. Reactive vascular lesion of nasal septum simulating angiosarcoma in a cocaine abuser. *Hum Pathol*. 2000;31(2):239–241.
132. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumor of the pleura: eight new cases & review of 360 cases in the literature. *Cancer*. 1981;47:2678–2689.
133. Burring KF, Kastendieck H. Ultrastructural observations on the histogenesis of localised fibrous tumor of the pleura (benign mesothelioma). *Virchows Arch A*. 1984;403:413–424.
134. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:640–658.
135. Kessler A, Lapinsky J, Berenholz L, Sarfaty S, Segal S. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:826–828.
136. Zukerberg LR, Rosenberg AE, Randolph G, Pilch BZ, Goodman ML. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15:126–130.
137. Chauhan SS, Krishnan J, Heffner DK. Solitary fibrous tumor of nasal cavity in patient with long-standing history of cocaine inhalation. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(1):1–4.

138. Ronda JM, Sancho M, Lafarga J, Gras JR, Aracil A. Necrosis mediofacial secundaria al abuso de cocaína [Midfacial necrosis secondary to cocaine-abuse]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53(2):129–132.
139. Wolford A, McDonald TS, Eng H, Hansel S, Chen Y, Bauman J, Sharma R, Kalgutkar AS. Immune-mediated agranulocytosis caused by the cocaine adulterant levamisole: a case for reactive metabolic involvement. *Drug Metab Dispos*. 2012; 40:1067–75.
140. Buchanan JA, Heard K, Burbach C, Wilson ML, Dart R: Prevalence of levamisole in urine toxicology screens positive for cocaine in an inner-city hospital. *JAMA*. 2011, 305(16):1657–1658.
141. Winter K, Ritter R, Viera AJ. Painful ear nodules. *J Fam Pract*. 2013;62(9):503–505.
142. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Agranulocytosis associated with cocaine use—four States, March 2008–November 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:1381–1385.
143. Chang A, Osterloh J, Thomas J: Levamisole: a dangerous new adulterant. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88(3):408–411.
144. Casale JF, Corbeil EM, Hays PA: Identification of levamisole impurities found in illicit cocaine exhibits. *Microgram J*. 2008; 6(3,4):82–89.
145. Macfarlane DG, Bacon PA: Levamisole-induced vasculitis due to circulating immune complexes. *Br Med J*. 1978, 1(6110):407–408.
146. Lee KC, Culpepper K, Kessler M. Levamisole-induced thrombosis: literature review and pertinent laboratory findings. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:128–129.
147. Pearson T, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M. Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: a review of the literature. *Dermatol Online J*. 2012;18(7):1.
148. Ching JA, Smith DJ. Levamisole-induced necrosis of skin, soft tissue, and bone: case report and review of literature. *J Burn Care Res*. 2012;33:1–5.
149. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edefonti A et. al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999;140:948–51.
150. Magliocca KR, Coker NA, Parker SR. The head, neck, and systemic manifestations of levamisole-adulterated cocaine use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(3):487–92.
151. Graf J, Lynch K, Yeh CL, et al. Purpura, cutaneous necrosis, and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with levamisole-adulterated cocaine. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3998–4001.

152. Bradford M, Rosenberg B, Moreno J, Dumyati G. Bilateral Necrosis of Earlobes and Cheeks: Another Complication of Cocaine Contaminated With Levamisole. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):758.
153. Peñarrocha M, Bagán JV, Peñarrocha MJ, Silvestre FJ. Cluster headache and cocaine use. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2000; 90: 271-4.
154. Fazzi M, Vescovi P, Savi A, Manfredi M, Peracchia M. Effetti delle droghe sul cavo orale. *Minerva Estomatol* 1999; 48: 485-92.
155. Peñarrocha M, Alfaro A, Bagán JV. Cefalea en Racimos Inducida por Cocaína. *Med Clin.* 1992-1999; 438-9.
156. Cury PR, Araujo NS, das Graças Alonso Oliveira M, Dos Santos JN. Association between oral mucosal lesions and crack and cocaine addiction in men: a cross-sectional study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(20):19801-19807.
157. Gándara Rey J M, Diniz Freitas M, Gándara Vila P, Blanco Carrión A, García García A. Lesiones inducidas por la aplicación tópica de cocaína. *Medicina Oral.* 2002; 7: 103-7
158. Hanmer JE, Villegas OL. The effect of coca leaf chewing on the buccal mucosa of Aymara and Quechua Indians in Bolivia. *Oral Med Oral Surg Oral Pathol* 1969; 28: 287-95.
159. Biasotto M, Perinetti G, Serroni I, Ottaviani G, Di Lenarda R, Tirelli G. Oral manifestation upon short time cocaine abuse. A case report. *Minerva Stomatol.* 2012;61(6):295–8.
160. Mitchell-Lewis DA, Phelan JA, Kelly RB, Bradley JJ, Lamster IB. Identifying oral lesions associated with crack cocaine use. *J Am Dent Assoc.* 1994;125(8):1104–1108,1110.
161. Bagán Sebastián JV. Lesiones por accidentes mecánicos, químicos y físicos. En: Bagán JV, ed. Atlas de enfermedades de la mucosa oral. Barcelona: Syntex Latino S.A. Editores; 1995. p. 1-9.
162. Wood NK, Goaz PW. Lesiones blancas de la mucosa oral. Diagnóstico diferencial de las lesiones orales y maxilofaciales. Madrid: Hartcourt Brace Editores; 1998. p. 97-126
163. Faruque S, Edlin BR, McCoy CB, Word CO, Larsen SA, Schmid DS, et al. Crack cocaine smoking and oral sores in three inner-city neighborhoods. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13(1):87–92.
164. Porter J, Bonilla L. Crack users' cracked lips: an additional HIV risk factor. *Am J Public Health.* 1993;83(10):1490-1491.
165. Friedlander AH, Gorelick DA. Dental management of the cocaine addict. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 65:45-8.

166. Cury PR, Oliveira MGA, de Andrade KM, de Freitas MDS, dos Santos JN. Dental health status in crack/cocaine-addicted men: a cross-sectional study. *Environ Sci Pollut Res*. 2017;24(8):7585–90.
167. Fazzi M, Vescovi P, Savi A, Manfredi M, Peracchia M. Effeti delle drogue sul cavo orale. *Minerva Estomatol* 1999; 48: 485-92.
168. Brown RS, Johnson CD. Corrosion of gold restorations from inhalation of "crack" cocaine. *Gen Dent* 1994; 242-6.
169. Antoniazzi RP, Sari AR, Casarin M, Moraes CMB, Feldens CA. Association between crack cocaine use and reduced salivary flow. *Braz Oral Res*. 2017;31:42. [NEW: 1]
170. Leone CW, Oppenheim FG. Physical and chemical aspects of saliva as indicators of risk for dental caries in humans. *J Dent Educ*. 2001;65(10):1054-62 [36 NEW: 1]
171. Adlaf EM, Ivis F, Walsh G, and Bondy S. Alcohol, tobacco, and illicit drug use amongst Ontario adults. 1977-1996. Survey by the Addiction Research Foundation.
172. Hofbauer GF, Burg G, Nestle FO. Cocaine-related Stevens-Johnson syndrome. *Dermatology*. 2000;201(3):258–260.
173. Mohammad Beigi PK. History of Pemphigus Vulgaris. En: A Clinician's Guide to Pemphigus Vulgaris. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 13–13.
174. Downie J, Dicostanzo D, Cohen S. Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:872-5.
175. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 1998;16:393-7.
176. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 2011;29:455-7
177. Kaplan R, Detwiler S, Saperstein H. Physically induced pemphigus after cosmetic procedures. *Int J Dermatol*. 1993;32:100-3.
178. Pile HD, Crane JS. Pemphigus, Drug-Induced. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018.
179. Laguna C, Sánchez-Carazo J, Pérez-Ferriols A, Alegre V. Pemphigus vulgaris associated with cocaine snorting. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008;22(5):645–6.
180. Ngo JT, Trotter MJ, Robertson LH. Pemphigus vegetans associated with intranasal cocaine abuse. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(5):344–349
181. Blaise B, Buescher L, Wilson ML. Multiple mucocutaneous ulcers associated with cocaine-induced midline destructive lesions. *Dermatol Online J*. 2016;22(9).

182. You P, Chow L, Dworschak-Stokan A, Husein M. Velopharyngeal dysfunction from intranasal substance abuse: Case series and review of literature. *Laryngoscope*. 2018;128(12):2721–2725.
183. Paletta FX, Van Norman RT. Total reconstruction of the columella. *Plast Reconstr Surg* 1962;30:322Y328<sup>[1 VELO: 2]</sup>
184. Jacobs KF. Congenital aplasia of the nasal columella and cartilaginous septum. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1984;63: 344-346
185. Converse JM. *Reconstructive Plastic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1977:2173, 2189, 2192.
186. Tang Chen YB, Chen HC, Randall P. Reconstruction of a compound facial deformity involving the columella, nasal base, and upper lip. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87:950Y953
187. Cardoso AD. Loss of columella after leishmaniasis, reconstruction with subcutaneous tissue pedicle flap. *Plast Reconstr Surg*. 1958;21:117-123
188. Yewell J, Haydon R, Archer S, Manaligod JM. Complications of intranasal prescription narcotic abuse. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111: 174–177
189. DiCosolaM, TurcoM, AceroJ, Navarro-VilaC, CortelazziR. Cocaine-related syndrome and palatal reconstruction: report of a series of cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:721–727
190. Birchenough SA, Borowitz K, Lin KY. Complete soft palate necrosis and velopharyngeal insufficiency resulting from intranasal inhalation of prescription narcotics and cocaine. *J Craniofac Surg*. 2007;18:1482–1485.
191. Braverman I, Raviv E, Frenkiel S. Severe avascular necrosis of the nasal chambers secondary to cocaine abuse. *J Otolaryngol* 1999;28:351–353
192. Greene D. Total necrosis of the intranasal structures and soft palate as a result of nasal inhalation of crushed OxyContin. *Ear Nose Throat J*. 2005;84:512, 514, 516.
193. Shawn A. Birchenough, MD, Kathleen Borowitz, MS, SLP-CCC, Kant Y. Lin, MD. *The journal of craniofacial surgery*. 2017; 18 (6): 1482-1485.
194. Cintra HL, Basile FV, Tournieux TT, Pitanguy I, Basile AR. Midline palate perforation secondary to cocaine abuse. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2008;61:588–590.
195. Ciorba A, Bovo R, Prosser S, Martini A. Considerations on the physiopathological mechanism of inner ear damage induced by intravenous cocaine abuse: cues from a case report. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(2):213–217.
196. Stenner M, Stürmer K, Beutner D, Klussmann JP. Sudden bilateral sensorineural hearing loss after intravenous cocaine injection: a case report and review of the literature. *Laryngoscope*. 2009;119(12):2441–2443.

197. Schweitzer VG, Darrat I, Stach BA, Gray E. Sudden bilateral sensorineural hearing loss following polysubstance narcotic overdose. *J Am Acad Audiol.* 2011;22(4):208-214
198. Kaufman MJ, Levin MJ, Ross MFH, Lang N, Rose SL, Kukes TJ, et al. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA.* 1998;279:376–80.
199. Fowler CG, King JL. Sudden bilateral sensorineural hearing loss following speedballing. *J Am Acad Audiol.* 2008;19(6):461–464.
200. Nicoucar K, Sakbani K, Vukanovic S, Guyot J-P. Intralabyrinthine haemorrhage following cocaine consumption. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(8):899–901.
201. Bauman JL, Di Domenico RJ. Cocaine-induced channelopathies: emerging evidence on the multiple mechanisms of sudden death. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002;7:195–202.
202. Frishman WH, Del Vecchio A, Sanal S, Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse part 1: cocaine. *Heart Dis.* 2003;5: 187–201.
203. Mazurek B, Haupt H, Georgiewa P, Klapp BF, Reissauer A. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses* 2006;67:892–899.
204. Wangemann P. Cochlear blood flow regulation. *Adv Otorhinolaryngol* 2002;59:51–7.
205. O’Leary ME, Hancox JC. Role of voltage-gated sodium, potassium and calcium channels in the development of cocaine-associated cardiac arrhythmias. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jan 28;69(5):427–42.
206. Shivapuja BG, Gu ZP, Saunders SS, Quirk WS. Acute effects of cocaine on cochlear function. *Hear Res.* 1993;69: 243–250.
207. Cadoni G, Fetoni AR, Agostino S, De Santis A, Manna R, Ottaviani F, Paludetti G. (z Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell autoantibodies. *Acta Otolaryngol* 122(5)Suppl. 548:30–33.
208. Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(10):1012–1021.
209. Korteque S, Agada FO, Coatesworth AP. Sudden sensorineural hearing loss following intracarotid injection of heroin. *Int J Clin Pract Suppl.* 2005; 147:128–129.
210. Aulet RM, Flis D, Sillman J. A case of heroin induced sensorineural hearing loss. *Case Rep Otolaryngol.* 2014;2014:962759.
211. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction.* 2003;98: 7–22.

212. Cone-Wesson B. Prenatal alcohol and cocaine exposure: Influences on cognition, speech, language, and hearing. *J Commun Disord*. 2005;38(4):279–302.
213. Church MW, Crossland WJ, Holmes PA, Overbeck GW, Tilak JP. Effects of prenatal cocaine on hearing, vision, growth, and behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;846:12–28.
214. Alnas M, Altayeh A, Zaman M. Clinical course and outcome of cocaine-induced pneumomediastinum. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2010;339(1):65–67
215. Luque III MA, Cavallaro DL, Torres M, Emmanuel P, Hillman JV. Pneumomediastinum, pneumothorax, and subcutaneous emphysema after alternate cocaine inhalation and marijuana smoking. *Pediatr Emerg Care*. 1987;3:107–9
216. Kloss BT, Broton CE, Rodriguez E. Pneumomediastinum from nasal insufflation of cocaine. *Int J Emerg Med*. 2010;3(4):435–7.
217. Cabañas JG, Brice JH, Woodward K. An unrecognized presentation of cocaine-associated pneumomediastinum in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care*. 2009;13(3):384-387.
218. Seaman ME. Barotrauma related to inhalational drug abuse. *J Emerg Med*. 1990;8:141–9.
219. Aroesty DJ, Stanley RB, Crockett DM. Pneumomediastinum and cervical emphysema from the inhalation of “free based” cocaine: report of three cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94: 372–4.
220. Khouzam N. The cocaine user who looked like a bullfrog. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1986;21(9):157–8.
221. Riccio JC, Abbott J. A simple sore throat? Retropharyngeal emphysema secondary to free-basing cocaine. *J Emerg Med*. 1990;8:709–12.
222. Maeder M, Ulmer E. Pneumomediastinum and bilateral pneumothorax as a complication of cocaine smoking. *Respiration*. 2003;70:407.
223. Fajardo LL. Association of spontaneous pneumomediastinum with substance abuse. *West J Med*. 1990;152:301–4.
224. Goldberg RE, Lipuma JP, Cohen AM. Pneumomediastinum associated with cocaine abuse: a case report and review of the literature. *J Thorac Imaging*. 1987;2(3):88–9.
225. Uva JL. Spontaneous pneumothoraces, pneumomediastinum, and pneumoperitoneum: consequences of smoking crack cocaine. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13:24–6



226. Malik H, Mohandas s, Mukherjee D. epidural pneumatosis as a consequence of cocaine use. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr2012006171.
227. Lucena J, Blanco M, Jurado C, *et al.* Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. *Eur Heart J* 2010;31:318–29
228. Shesser R, Davis C, Edelstein C. Pneumomediastinum and pneumothorax after inhaling alkaloidal cocaine. *Ann Emerg Med.* 1981;10:213–5
229. Dunmire SM. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum. En: Wolfson AB (ed). *Harwood-Nuss' Clinical Practice of Emergency Medicine*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 230–2.
230. Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumo- mediastinum and Macklin effect: overview and appearance on computed tomography. *World Journal of Radiology.* 2014;6(11):850–854
231. Mazur S, Hitchcock T. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and ecstasy abuse," *Emergency Medicine Australasia.* 2001;13 (1) 121–123
232. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions. *Medicine.* 1944;23(4): 281–358.
233. Pittman JA, Pounsford JC. Spontaneous pneumomediastinum and ecstasy abuse. *Emergency Medicine Journal,* 1997; 14, (5): 335-336.
234. Seaman ME. Barotrauma related to inhalational drug abuse. *Journal of Emergency Medicine.* 1990;8(2): 141–149.
235. Onwudike M. Ecstasy induced retropharyngeal emphysema. *Emergency Medicine Journal.* 1996; 13 (5): 359– 36.
236. Soares DS, Ferdman A, Alli R. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum following cocaine inhalation: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:195.
237. Atmaca Temrel T, Şener A, İçme F, *et al.* Subcutaneous Emphysema, Pneumomediastinum, and Pneumorrhachis after Cocaine Inhalation. *Case Rep Emerg Med.* 2015;2015:134816
238. Kanu O, Teleb M, Agrawal H, Cashin LB. Cocaine-related subcutaneous emphysema, pneumorrhachis and pneumomediastinum: a rare clinical finding. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017219851.
239. Munsell WP. Pneumomediastinum. *JAMA.* 1967;202:129–33.
240. Hamman L. Mediastinal emphysema. *JAMA.* 1945;128:1–6.

241. Gotway MB, Marder SR, Hanks DK, *et al.* Thoracic complications of illicit drug use: an organ system approach. *Radiographics*. 2002;22:119–135.
242. Jung H, Lee SC, Lee DH, Kim GJ. Spontaneous pneumomediastinum with concurrent pneumorrhachis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 47(6), 569–571.
243. Gapany-Gapanavicius M, Yellin A, Almog S, Tirosh M. Pneumomediastinum, a complication of chlorine exposure from mixing household cleaning agents. *JAMA*. 1982; 248(3): 349-350.
244. Jaensch S, Hwang S, Kuo TS. Spontaneous Pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema following Cocaine Inhalation and Ecstasy Ingestion. *Case Rep Otolaryngol*. 2019;2019:697-731.
245. Morris JB. Pneumomediastinum in a young male cocaine user. *Ann Emerg Med*. 1985;14:194–6
246. Reino AJ, Lawson W: Upper airway distress in crack-cocaine users. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:937-940
247. Inui M, Azuma H, Nishimura T: The effect of monoamine oxidase inhibitors and amine precursors on epileptic seizures. *Med J Osaka Univ* 1980;30:79-85
248. Osborne R, Avitia S, Zandifar H, Brown J. Adult supraglottitis subsequent to smoking crack cocaine. *Ear Nose Throat J*. 2003; 82 (1): 53–55.
249. Haddad F, Riachi M, Yazigi A, Madi-Jebara S, Hayek G, El Rassi I. Supraglottic edema and cocaine crack abuse. *Br J Anaesth*. 2006; 97:900-901.
250. Ludwig WG, Hoffner RJ. Upper airway burn from crack cocaine pipe screen ingestion. *Am J Emerg Med*. 1999;17:108-109
251. Silverman RS, Lee-Chiong TL Jr, Sherter CB. Stridor from edema of the arytenoids, epiglottis, and vocal cords after use of free-base cocaine. *Chest*. 1995; 108:1477-8.
252. Ginsberg GG, Lipman TO: Endoscopic diagnosis of thermal injury to the laryngopharynx after crack cocaine ingestion. *Gastrointest Endosc* 1993;39:838-839
253. Singh A, Thawani R, Thakur K. Crack cocaine-induced laryngeal injury. *Am J Emerg Med*. 2017; 35:38.
254. Snyderman C/Weissman J, Curtin H: Crack cocaine burns of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:792-795
255. Taylor RF, Bernard GR. Airway complications from free-basing cocaine. *Chest*. 1989;95:476-7.

256. Bernardes Filho F, Silva YB, Martins LG, Sasso LS, Abreu MA. Fingertip and nasal tip thermal burn in crack cocaine user. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):850–852.
257. Kinsey CM, Howell M. A 27-year-old woman with a swollen uvula, chest pain, and elevated creatinine phosphokinase levels. *Chest*. 2008;133(3):809-811.
258. Welling A. Enlarged uvula (Quincke's Oedema) a side effect of inhaled cocaine? A case study and review of the literature. *Int Emerg Nurs*. 2008;16(3):207-210
259. Hidalgo Mora JJ, Giménez de Llano E, Sempere Verdú E, Feliú Sagalá M. Angioedema de úvula tras consumo de cocaína por vía intranasal [Uvular angioedema after intranasal cocaine consumption]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(11):438-439.
260. Macfarlane R, Hart J, Henry JA. A man with a massive uvula. *Lancet*. 2002; 359 (9305): 492.
261. Kestler A, Keyes L. Images in clinical medicine. Uvular angioedema (Quincke's disease). *N Engl J Med*. 2003;349(9):867.
262. Bezmalinovic Z, Gonzalez M, Farr C. Oropharyngeal injury possibly due to free-base cocaine. *N Engl J Med*. 1988; 24: 319:1420-1.
263. Desai DP, Portugal LG, Walner DL, Mafee MF, Schild JA. Bilateral saccular cysts after cocaine use. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):754–757.

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en primer lugar, y por supuesto, a Carmelo Morales Angulo, tutor de mi TFG, y sin el cual la realización de este trabajo hubiera sido imposible. Gracias por las tutorías, los correos y las palabras de ánimo, las correcciones, las imágenes y, en definitiva, por resolverme todas las dudas y orientar el trabajo desde el minuto uno.

Gracias también a la Universidad de Cantabria, y a sus profesores, sin los cuales no hubiera podido llegar hasta aquí. Gracias al hospital Universitario Marqués de Valdecilla y a sus médicos, con quienes he podido ver la medicina de primera mano.

Por último, gracias a mi familia y amigos, quienes me han ayudado a llegar hasta aquí al margen de la medicina, y han celebrado conmigo mis logros, y me han ayudado a sobrellevar mis fracasos y a aprender de ellos. Sin vosotros, tampoco hubiera sido posible terminar esta etapa.